

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP03/10460

19.08.03

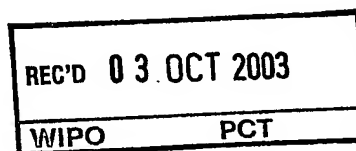
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年 8月20日

出願番号  
Application Number: 特願2002-239203  
[ST. 10/C]: [JP2002-239203]

出願人  
Applicant(s): 山之内製薬株式会社

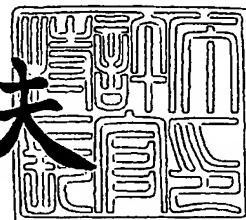


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 9月19日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 000003175

【提出日】 平成14年 8月20日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 45/00

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

    【氏名】 山地 昇

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

    【氏名】 新堂 信昭

【発明者】

    【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

    【氏名】 寺田 央

【特許出願人】

    【識別番号】 000006677

    【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100089200

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 長井 省三

    【電話番号】 03-5916-5530

【選任した代理人】

    【識別番号】 100098501

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 森田 拓

    【電話番号】 03-5916-5528

【選任した代理人】

【識別番号】 100109357

【弁理士】

【氏名又は名称】 矢野 恵美子

【電話番号】 03-5916-5530

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005348

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 関節軟骨細胞外マトリクス分解阻害剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ヒストン脱アセチル化酵素阻害化合物を有効成分として含有する関節軟骨細胞外マトリクス分解阻害剤。

【請求項 2】 骨関節炎の予防又は治療剤である請求項 1 記載の剤。

【請求項 3】 関節リウマチの予防又は治療剤である請求項 1 記載の剤。

【請求項 4】 変形性関節症の予防又は治療剤である請求項 1 記載の剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する分野】

本発明は、骨関節炎、関節リウマチ、変形性関節症などの関節疾患の治療剤として有用な関節軟骨細胞外マトリクス分解阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

細胞の核内のDNAはヌクレオソームを基本としたクロマチン構造を形成している。ヌクレオソームはコアヒストン（ヒストンH2A, H2B, H3, H4それぞれ2分子ずつから成る8量体）とDNAとが巻き付いた構造体で、ヒストンN末端に存在する正電荷を帯びたリジン残基は負電荷を帯びたDNAと電荷的に安定な状態を形成することでヌクレオソームは高次に折り畳まれた状態で存在している（Wolffe, A.P. et al Cell 84, 817-819, 1996）。核内で遺伝子の転写反応が起こるためにはその構造を解けた状態にして、様々な転写因子がDNAに接触できるようにすることが必要である。転写が抑制されている遺伝子領域のヒストンはアセチル化の程度は少なく、活発に転写が起こっている遺伝子領域のヒストンは強くアセチル化されているといったように、ヒストンのアセチル化と転写活性化の関連性が以前より知られていた（Hebbes, T.R. et al EMBO J. 7, 1395-1402, 1988、Grunstein, M. et al Nature 389, 349-352, 1997）。ヌクレオソーム中のヒストンのリジン残基がアセチル化されるとその正電荷は中和され、ヌクレオソーム構造が弛緩することで様々な転写因子がDNAに接触できるようになり、転写が起こりやすく

なると考えられている (Hong, L. et al J. Biol. Chem. 268, 305-314, 1993)。

【 0 0 0 3 】

ヒストンのアセチル化はヒストンアセチル化酵素 (ヒストンアセチルトランスフェラーゼ (Histone Acetyltransferase); HAT) とヒストン脱アセチル化酵素 (ヒストンデアセチラーゼ (Histone Deacetylase); HDAC) とのバランスによって制御されていることが知られており、近年、いくつかのHAT並びに HDACが同定されその転写調節における重要性が報告されている (Ogryzko, V. V. et al Cell 87, 953-959, 1996、Brown, C. E. et al Trends Biochem. Sci. 25(1), 15-19, 2000、Grozingier, C. M. et al Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 4868-4873, 1999)。

【 0 0 0 4 】

一方で、細胞周期停止、形質転換細胞の形態正常化、分化誘導など多彩な作用を有する酪酸は、細胞内に高アセチル化ヒストンを蓄積させ、HDAC阻害作用を有することが以前より知られていた (Counsens, L. S. et al J. Biol. Chem. 254, 1716-1723, 1979)。また、微生物代謝産物のTrichostatin A (TSA)は細胞周期の停止、分化誘導を示すことが知られていたが (Yoshida, M. et al Cancer Res 47, 3688-3691, 1987、Yoshida, M. et al Exp. Cell Res 177, 122-131, 1988)、細胞内に高アセチル化ヒストンを蓄積させ、部分精製したHDACを用いた検討からTSAが強力なHDAC阻害剤であることが明らかとなった (Yoshida, M. et al J. Biol. Chem. 265, 17174-17179, 1990)。

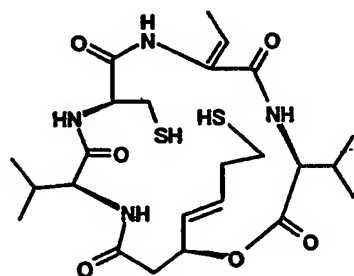
【 0 0 0 5 】

他のHDAC阻害剤についても研究が進んでいる。微生物代謝産物であるTrapoxinは細胞増殖を抑制し、v-sis形質転換細胞の形態を正常化する作用が知られていたが (Itazaki, H. et al J. antibiotics 43(12), 1524-1534, 1990)、後にHDAC阻害剤であることが明らかとなった (Kijima, M. et al J. Biol. Chem. 268, 22429-22435, 1993)。その阻害形式は不可逆的であることから、このTrapoxinを分子プローブとしてこれに結合するヒトHDACのクローニングも報告されている (Tanton, J. et al Science 272 408-411, 1996)。その他、Depudecin (Kwon, H. J. et al Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 3356-3361, 1998)、Phenylbutyrate (Warrell, R. P. Jr. et al J. Natl. Cancer Inst. 90(21), 1621-1625, 1998)、Pivalo

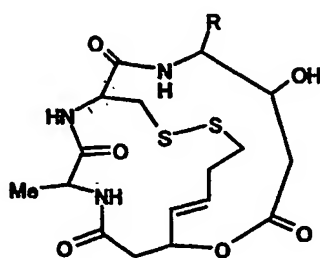
gloxymethyl butyrate (Aviram, A. et al Int.J.Cancer 56, 906-909, 1994)、MS-27-275 (Saito, A. et al Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 4592-4597, 1999)、CI-994 (Howard, C.T et al Proc.Am.Assoc.Cancer Res. abst #2886, 2002)、SAHA (Richon, V.M. et al Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 95, 3003-3007, 1998)、CHAP (cyclic hydroxamic acid-containing peptide) (Furumai, R. et al Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 98, 87-92, 2001)、Valproic acid (Gottlicher, M. EMBO J. 20, 6969-78, 2001)、NVP-LAQ824 (Perez, L.B. et al Proc.Am.Assoc.Cancer Res. abst #3671, 2002、W002/22577公報)などの化合物がHDAC阻害作用を有することが報告されている。

また、最近になって、いくつかのデプシペプチド誘導体が良好なHDAC阻害作用を有することが報告されている。例えば、FK228 (Nakajima, H. et al Exp.Cell Res. 241, 126-133, 1998) 及び下式のその還元体 (W002/06307公報)、下式で示されるデプシペプチド誘導体 (化合物A, B並びにC: 特開2001-348340号公報) 及びその還元体 (特開2001-354694号公報) 等の報告がある。

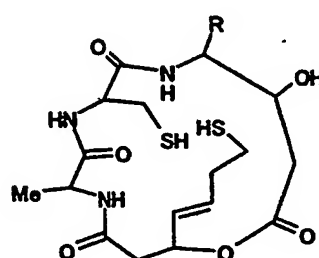
【化1】



FK228還元体



化合物A: R=イソプロピル  
化合物B: R=sec-ブチル  
化合物C: R=イソブチル



左記化合物A~Cの還元体

【0006】

HDAC阻害剤は、細胞周期停止、形質転換細胞の形態正常化、分化誘導、アポトーシス誘導、血管新生阻害作用などを示すことから、抗腫瘍剤としての効果が期待されている (Marks, P.A. et al J.Natl.Cancer Inst., 92, 1210-1216, 2000、Kim, M.S. et al Nature Med. 7 437-443, 2001)。またその他にも、例えば感染症、自己免疫疾患、皮膚病 (Darkin-Rattray, S.J. et al Proc.Natl.Acad.Sci. USA 93, 13143-13147, 1996) などの細胞増殖性疾患の治療・改善薬、またハン

チントン病などの進行性神経変性疾患の予防・治療薬 (Steffan, J.S. et al Nature 413, 739-743, 2001)、さらに遺伝子治療におけるベクター導入の効率化 (Dion, L.D. et al Virology 231, 201-209, 1997)、導入遺伝子の発現亢進 (Chen, W.Y. et al Proc.Natl.Acad.Sci.USA 94, 5798-5803, 1997) など様々な応用も試みられている。

しかしながら、現在まで、HDACと関節軟骨細胞外マトリクスの関連を示す報告は無く、HDAC阻害剤が関節軟骨細胞外マトリクス成分の分解・変性の関与する関節疾患の予防・治療に有用であることを示唆する報告は何等なされていない。

#### 【0007】

骨関節炎、関節リウマチ、変形性関節症などの関節疾患は、関節軟骨の損傷・変性を主病変とする疾患である。関節疾患の中で最も患者数の多い疾患は変形性関節症 (OA) であるが、現行の治療法においては鎮痛消炎剤やヒアルロン酸製剤が軟骨変性・軟骨下骨破壊に伴う痛みを軽減する目的で対症療法的に用いられているに過ぎず、十分な治療効果を上げているとは言えない状況にある。

関節軟骨は主にII型コラーゲンと軟骨特異的プロテオグリカンであるアグリカンから構成される組織であり、関節疾患では両者の分解・変性が観察されている。そのため、古くよりこれら細胞外マトリクスの分解・変性の制御が関節疾患の治療に繋がると考えられており、分解に関与するプロテアーゼ (コラゲナーゼ、アグリカナナーゼ) の同定、そして、それらの阻害剤の探索、医薬品としての開発の試みが精力的に行われてきている。しかしながら、現在までに、関節軟骨細胞外マトリクスの分解・変性を制御する関節疾患治療薬は上市されていない (Close, D.R. Ann.Rheum.Dis. 60 Suppl 3, iii62-67, 2001、Arner, E.C. Curr.Opin.Pharmacol. 2, 322-329, 2002)。

今なお、関節軟骨細胞外マトリクスの分解を良好に阻害する医薬の創製が切望されている。

#### 【0008】

##### 【発明を解決しようとする課題】

本発明は、関節軟骨細胞外マトリクスの分解を阻害する医薬、殊に骨関節炎や関節リウマチ、変形性関節症の予防若しくは治療剤として有用な新しいタイプの

薬剤の提供を目的とするものである。

#### 【0009】

##### 【課題を解決する方法】

本発明者等は、HDAC阻害化合物の作用につき鋭意検討する中で、いくつかの構造の異なるHDAC阻害化合物が、いずれも良好な関節軟骨細胞外マトリクス分解阻害作用を有することを知見し、本発明を完成した。

#### 【0010】

即ち、本発明は、HDAC阻害化合物を有効成分として含有する関節軟骨細胞外マトリクス分解阻害剤に関する。

#### 【0011】

以下、本発明につき詳述する。

本発明医薬に用いられるHDAC阻害化合物としては、HDACを阻害する化合物並びにその塩であり、具体的には、公知のHDAC阻害化合物である、前記酪酸及びその誘導体（Phenylbutyrate、Pivaloyloxymethyl butyrate、Valproic acid等）、MS-27-275、CI-994、FK228及びその還元体、デプシペプチド誘導体（化合物A、B及びC）及びその還元体などが挙げられる。これらのHDAC化合物は、市販されているか、文献既知の方法を用いて入手することができる。特に、Phenylbutyrate、Pivaloyloxymethyl butyrate、Valproic acid、MS-27-275、CI-994、FK228及びその還元体、デプシペプチド誘導体（化合物A、B及びC）））及びその還元体が好ましい。

HDAC阻害活性は、公知の一般的方法、例えば、Yoshida, M. et al J.Biol.Chem. 265, 17174-17179, 1990に記載の方法に従って容易に測定できる。具体的には、当該文献記載の方法で調製された $[^3\text{H}]$ アセチルヒストン及びヒストン脱アセチル化酵素画分を使用し、被験化合物を $[^3\text{H}]$ アセチルヒストンとDTTを含む反応溶液中に加え、室温にて1時間プレインキュベーション後、ヒストン脱アセチル化酵素画分を混合し室温にて2時間反応させ、1M 塩酸及び酢酸エチルを添加後、遠心分離により分離した酢酸エチル層中の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定することにより行うことができる。

代表的なHDAC阻害化合物の、HDAC阻害活性を引用文献名と共に示す。なお、化



合物Aについては上記方法にて測定した結果を示す。

- ・FK228: 1.1 nM (IC<sub>50</sub>値; Exp. Cell Res. 241, 126-133, 1998)
- ・化合物A: 30nMにおいて約85%阻害
- ・MS-27-275: 2  $\mu$ M (IC<sub>50</sub>値; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 4592-4597, 1999)
- ・酪酸 (Na塩): 280  $\mu$ M (IC<sub>50</sub>値; Exp. Cell Res. 241, 126-133, 1998)
- ・Butyrates (酪酸, Phenylbutyrate, etc.): mMオーダー (Nat. Rev. Drug Discov. 2002 1, 287-299, 2002)
- ・Valproic acid: mMオーダー (Nat. Rev. Drug Discov. 2002 1, 287-299, 2002)

本発明の別の好ましいHDAC阻害化合物は、上記Yoshida等の方法により測定したHDAC阻害活性 (IC<sub>50</sub>値) が100  $\mu$ M以下、より好ましくは10  $\mu$ M以下、更に好ましくは、1  $\mu$ M以下の化合物である。

#### 【0012】

以下に本発明の関節軟骨細胞外マトリクス分解阻害剤の製剤化法及び投与方法を詳述する。

HDAC阻害化合物の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

HDAC阻害化合物のヒトに対する臨床投与量は、HDAC阻害化合物の種類に応じて適宜設定することができる。通常経口投与の場合、1日当たり約0.001から500mg、好ましくは0.01~300mgが適当であり、これを1回であるいは2乃至4回に分けて投与する。関節内、筋肉内、皮下若しくは静脈内等に非経口投与される場合は、1回当たり約0.0001から100mgが、好ましくは0.001~10mgが適当である。投与頻度、投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

#### 【0013】

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が

用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性化合物が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、更に安定化剤や溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣または胃溶性あるいは腸溶性化合物のフィルムで被膜してもよい。

#### 【0 0 1 4】

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エチルアルコールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート 8 0（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

#### 【0 0 1 5】

本発明医薬に用いられる化合物の溶解性が低い場合には、可溶化処理を施してもよい。可溶化処理としては、医薬製剤に適用できる公知の方法、例えば界面活性剤を添加する方法、薬物と可溶化剤例えば高分子（水溶性高分子や腸溶性高分

子) との固体分散体を形成する方法が挙げられる。

#### 【0016】

##### 【実施例】

以下、実施例にて本発明の有効成分であるHDAC阻害化合物の関節軟骨細胞外マトリクス分解阻害作用を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【0017】

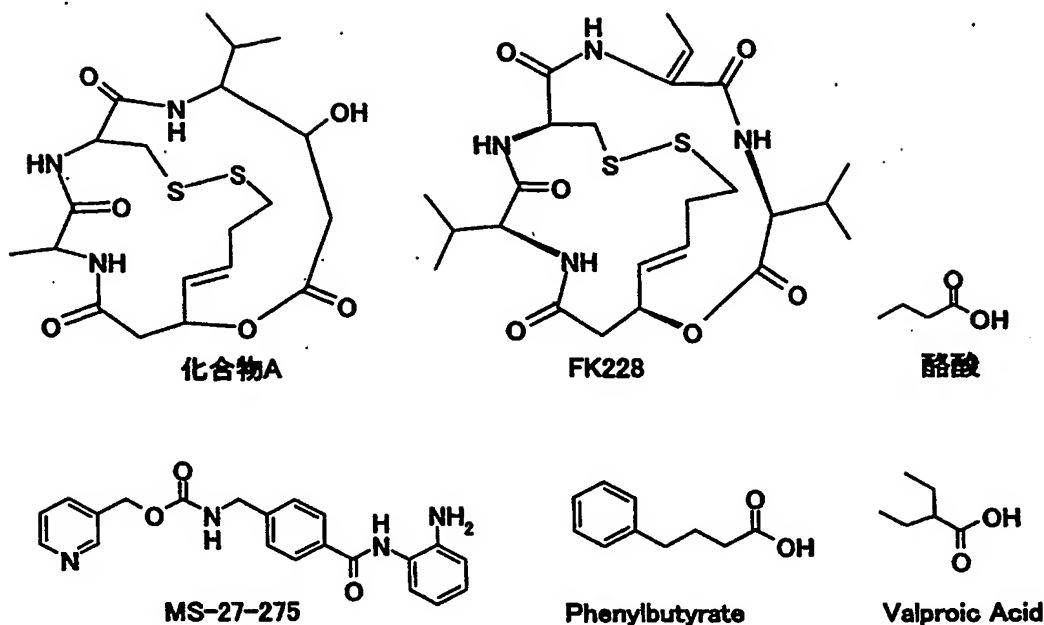
実施例1：ウサギ軟骨初代培養細胞におけるプロテオグリカン (PG) 破壊阻害活性 (レチノイン酸刺激)

##### (試験方法)

ウサギ (日本白色種、オス、1.0~1.5kg) を過剰麻酔下で致死させた後、膝関節を摘出し、関節表面の軟骨層をメスにて剥離、細断した。さらに、トリプシン-EDTA (0.25%-1mM; GIBCO-BRL社製) にて37℃、1時間処理の後、1500rpm、5分で遠心分離し沈殿した細胞をダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM、GIBCO-BRL社製) で洗浄した。続いてコラゲナーゼA (0.15%; ベーリンガー・マンハイム社製) /DMEMにて37℃、3~12時間処理した後、ナイロンメッシュフィルター (100 $\mu$ m、Falcon社製) 通過画分を1500rpm、5分の遠心分離にかけ、軟骨細胞を沈殿させた。DMEM/10%FBS培地で十分に洗浄した後、DMEM/10%FBS培地に $2 \times 10^5$  cells/mlになるように懸濁し、I型コラーゲンをコートした96穴プレート (旭テクノガラス社製) に200 $\mu$ l/穴で蒔いた。3日後に培地を50 $\mu$ g/mlアスコルビン酸含有DMEM/10%FBS培地 (以下、アスコルビン酸培地) 200 $\mu$ lに交換し、さらに2日間培養を2回繰り返した。その後、ウサギ膝関節軟骨初代培養細胞を終濃度10 $\mu$ Ci/mlのNa<sub>2</sub><sup>35</sup>SO<sub>4</sub>含有アスコルビン酸培地200 $\mu$ lにて3日間培養、標識した後、200 $\mu$ lのアスコルビン酸培地で3回洗浄し、200 $\mu$ lのアスコルビン酸培地で1日間培養した。終濃度1 $\mu$ Mのall-transレチノイン酸 (シグマ社製) で刺激し、48時間後の培養上清を20 $\mu$ lずつ回収し、トップカウント (Packard社製) を用い、放射活性を計測した。被験化合物は刺激開始と同時に添加し、レチノイン酸非添加群を100%、レチノイン酸添加群を0%とした百分率でそのPG分解阻害活性を算出した。

##### (被験化合物)

## 【化2】



(結果) 結果を下表に示す。各HDAC阻害化合物は、構造に関係なく、そのHDAC阻害を示す濃度域において、濃度依存的にPG分解を阻害することが判明した。

【表1】

被験化合物	濃度	PG 分解阻害 (%)
化合物 A	1000 nM	98
	100 nM	93
	10 nM	51
	1 nM	20
FK228	100 nM	97
	10 nM	39
MS-27-275	10 $\mu$ M	87
	1 $\mu$ M	52
酪酸(Na 塩)	3 mM	93
	0.3 mM	27
Phenylbutyrate	3 mM	66
	1 mM	14
	0.3 mM	-2
Valproic acid (Na 塩)	3 mM	79
	1 mM	46
	0.3 mM	49

## 【0018】

実施例2：ウサギ軟骨初代培養細胞におけるPG破壊阻害活性 (IL-1刺激)

(試験方法)

実施例1と同様にしてウサギ軟骨初代培養細胞を調製した。終濃度10ng/mlのヒトIL-1 $\beta$  (R&D System社製)で刺激し、48時間後の培養上清を20 $\mu$ lずつ回収し、トップカウント (Packard社製) を用い、放射活性を計測した。被験化合物は刺激開始と同時に添加し、IL-1非添加群を100%、IL-1添加群を0%とした百分率でそのPG分解阻害活性を算出した。

(結果) 結果を下表に示す。被験化合物である各種HDAC阻害化合物は、そのHDAC阻害を示す濃度域において、PG分解を阻害することが判明した。

【表2】

被験化合物	濃度	PG 分解阻害 (%)
化合物 A	30 nM	61
	3 nM	39
	0.3 nM	6
FK228	30 nM	97
MS-27-275	30 $\mu$ M	95
酪酸 (Na 塩)	5 mM	78

【0019】

上記実施例1並びに2の試験方法は、関節軟骨に対する被験化合物の作用、特に細胞外マトリクスの分解・変性に対する作用を評価する簡便な評価法として、従来より関節疾患治療剤のスクリーニングに広く用いられている方法である (Spirito S. et al, Agents Actions;39, C160-2, 1993)。よって、本評価系で優れた効果が確認された本発明の有効成分であるHDAC阻害化合物は、関節軟骨細胞外マトリクスの分解・変性を抑制する薬剤として期待される。特に、本発明の有効成分であるHDAC阻害化合物は、軟骨細胞外マトリクスの分解・変性を惹起する代表的な刺激物質であるIL-1或いはレチノイン酸のいずれに対しても良好に関節軟骨細胞細胞外マトリクスの分解・変性を抑制する作用を有し、刺激物質の種類にかかわらず軟骨細胞細胞外マトリクスの分解・変性を抑制する薬剤として殊に有用である。

【0020】

【発明の効果】

本発明医薬の有効成分であるHDAC阻害化合物は、前記実施例に示したように、関節軟骨細胞外マトリクスの分解を良好に阻害することから、本発明医薬は、特

に関節軟骨細胞外マトリクスの分解・変性の関与する骨関節炎、関節リウマチ、  
変形性関節症等の予防又は治療剤として有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 関節軟骨細胞外マトリクス分解阻害剤の提供。

【解決手段】 ヒストン脱アセチル化酵素阻害化合物を有効成分として含有する本発明の関節軟骨細胞外マトリクス分解阻害剤は、関節軟骨細胞外マトリクス分解・変性の関与する疾患や病態、殊に骨関節炎、関節リウマチ、変形性関節症等の予防並びに治療に有用である。

【選択図】 無し

特願 2 0 0 2 - 2 3 9 2 0 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 6 6 7 7 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 1 0 日

[ 変更理由 ]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番 1 1 号

氏 名

山之内製薬株式会社



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**